

ECORCES DE LEVURES POUR LE TRAITEMENT OU LA PREVENTION DE L'HYPERGLYCEMIE OU
POUR LA STABILISATION DE LA GLYCEMIE

La présente invention concerne le traitement et la
5 prévention de l'hyperglycémie, ainsi que la stabilisation
de la glycémie.

Un grand nombre de composés ont déjà été proposés pour
la prévention de l'hyperglycémie, pour le traitement de
l'hyperglycémie et/ou pour la stabilisation de la
10 glycémie, en particulier en cas de diabète.

On a ainsi proposé des produits à base de levure,
comme notamment de la levure en tant que telle, de
l'extrait de levure, un facteur de tolérance au glucose à
base de chrome (GTF) extrait d'une levure enrichie en
15 chrome, et aussi une préparation cellulaire de levure de
brasserie.

Ainsi, JP-A-61-167622 propose un agent de lutte contre
le diabète à base d'une fraction cellulaire de levure de
brasserie appelée paroi cellulaire dans ce document et
20 obtenue par hydrolyse de levure de brasserie désamérisée
pendant au moins 2 heures à une température de 50 à 70°C
et extraction aqueuse des constituants solubles dans
l'eau. Ladite fraction cellulaire de levure de brasserie
présente notamment une teneur en glucanes d'environ 14,8%,
25 une teneur en mannanes d'environ 13,9%. Ladite fraction
cellulaire présente également une teneur en glycogène
d'environ 24,9%. Le glycogène ou amidon de foie (en
anglais : « liver starch » ; en allemand :
« Leberstärke ») est une polysaccharide de réserve
30 également présent dans les muscles et en particulier dans
le foie. Ce glycogène est également une substance de
réserve de la levure, utilisée par celle-ci comme source
d'énergie pour assurer sa survie. Alors qu'il est un des
composants principaux de la fraction cellulaire décrite
35 dans cette demande japonaise, il ne fait pas partie de la

paroi cellulaire des levures.

Selon la présente invention, il a maintenant été constaté qu'il est possible d'obtenir des écorces de levure efficaces en tant qu'agent pour la prévention et le traitement de l'hyperglycémie et présentant une teneur en glycogène faible, lesdites écorces de levure pouvant être obtenues par un procédé d'autolyse ou d'hydrolyse enzymatique simple.

Le terme « écorce de levure » se réfère à la fraction insoluble des cellules de levure, non enrichies en chrome, obtenue après une autolyse ou une hydrolyse enzymatique, essentiellement par des protéases, conduisant à la solubilisation d'au moins 50% et de préférence d'au moins 60% en masse des matières sèches des cellules de levure entières et conservant les polysaccharides de structure de la paroi cellulaire, c'est-à-dire les β -glucanes et les mannanes, ces mannanes étant sous forme de mannoprotéines.

Cette autolyse ou hydrolyse enzymatique est conduite de manière à solubiliser l'essentiel des sucres de réserve de la cellule de levure que sont le glycogène et la tréhalose. Les écorces de levure sont obtenues par séparation de la fraction solubilisée par l'autolyse ou l'hydrolyse enzymatique, celle-ci ayant une durée de préférence d'au moins 18 heures. Les procédés préférés d'autolyse des crèmes de levure sont décrits pages 370 à 377 dans l'ouvrage de référence « Yeast Technology », 2^{ème} édition, 1991, G. Reed et T.W. Nogodawithana, publié par Van Nostrand Reinhold, New York, ISBN 0-442-31892-8. Les écorces de levure ainsi obtenues sont ensuite typiquement séchées par un procédé classique de séchage, comme le séchage par atomisation ou le séchage sur rouleaux chauffés.

Les écorces de levure suivant l'invention sont des écorces de levures du genre *Saccharomyces* appartenant de préférence à l'espèce *Saccharomyces cerevisiae*.

Lesdites levures sont de préférence des levures de boulangerie. Une levure de boulangerie est une levure appartenant à l'espèce *Saccharomyces cerevisiae*, fabriquée à l'aide essentiellement d'une multiplication ou culture
5 aérobie comme enseignée dans l'ouvrage de référence « Yeast Technology » cité ci-dessus et n'ayant servi avant son autolyse ou hydrolyse enzymatique à aucun usage, contrairement, par exemple, à de la levure de brasserie qui est un sous-produit de la fabrication de la bière et
10 qui a donc servi à fabriquer de la bière avant sa récupération pour son autolyse ou hydrolyse enzymatique. Cette levure de brasserie a été multipliée essentiellement en anaérobie (la fabrication de la bière étant un processus anaérobie).

15 Les écorces de levure suivant l'invention présentent une teneur totale en glucanes et mannanes de la paroi cellulaire (systématiquement exprimée en masse équivalente de respectivement glucose et mannose - voir méthodes de mesure ci-après) d'au moins 34,0% en masse
20 sur matières sèches, ainsi qu'une teneur en glycogène (systématiquement exprimée en masse équivalente de glucose - voir méthodes de mesure ci-après) inférieure à 10,0% en masse sur matières sèches

De préférence, les écorces de levure suivant
25 l'invention présentent une teneur totale en glucanes et mannanes d'au moins 40,0% en masse sur matières sèches, encore de préférence d'au moins 45,0% en masse sur matières sèches

Egalement, de préférence, les écorces de levure
30 suivant l'invention présentent une teneur en glycogène inférieure à 8,0% en masse sur matières sèches, encore de préférence inférieure à 5,0 % en masse sur matières sèches et plus de préférence encore inférieure à 3,0% en masse sur matières sèches.

35 De manière utile, les écorces de levure suivant

l'invention présentent une teneur en protéines Nx6,25 de 17,0 à 35,0% en masse sur matières sèches, de préférence de 18,0 à 26,0% en masse sur matières sèches

De manière intéressante, les écorces de levure suivant
5 l'invention présentent une teneur en matières sèches d'au moins 90% en masse, de préférence, d'au moins 94% en masse et encore de préférence d'au moins 96 % en masse.

En général, la teneur totale en glucanes et mannanes de l'écorce de levure selon l'invention est inférieure ou
10 égale à 70% en masse sur matières sèches. Elle peut en particulier être inférieure ou égale à 65% en masse sur matières sèches. Elle peut aussi être inférieure ou égale à 55% en masse sur matières sèches.

Selon une variante de l'invention, afin d'éliminer
15 totalement ou quasi-totalement le glycogène de l'écorce de levure, des écorces de levure suivant l'invention obtenues comme décrit ci-dessus sont mises en suspension aqueuse, chauffées en milieu alcalin entre 70°C et 100°C pendant trois heures maximum, et la fraction solubilisée par ce
20 traitement est éliminée, la fraction non-solubilisée restante étant récupérée et généralement séchée. Par exemple, une suspension à environ 12% de matières sèches d'écorces de levure en milieu aqueux alcalin sodé peut être chauffée à 85°C pendant deux heures. La fraction
25 solubilisée contenant tout le glycogène, mais aussi une grande partie, voire la totalité, des mannoprotéines est éliminée par centrifugation et lavage.

Un tel traitement permet de réaliser des écorces de levure suivant l'invention ayant une teneur totale en
30 glucanes et mannanes de 55% à 70% en masse sur matières sèches, de préférence de 60% à 70% en masse et encore de préférence de 60 à 65% en masse sur matières sèches. Un tel traitement permet notamment de réaliser des écorces de levure qui contiennent moins de 1,0% en masse de glycogène
35 sur matières sèches, de préférence moins de 0,1% en masse

de glycogène sur matières sèches. Ces écorces de levure peuvent ne pas contenir de mannanes.

Ces écorces de levure à teneur totale élevée en glucanes et mannanes correspondent à une forme d'exécution
5 d'un agent suivant l'invention pour le traitement ou la prévention de l'hyperglycémie ou pour la stabilisation de la glycémie.

Elles sont appropriées pour les préparations suivant l'invention pour le traitement ou la prévention de
10 l'hyperglycémie ou pour la stabilisation de la glycémie. Elles peuvent, suivant l'invention, être utilisées dans la préparation d'une composition thérapeutique pour le traitement ou la prévention de l'hyperglycémie ou pour la stabilisation de la glycémie.

15

Méthode pour la mesure de la teneur en glycogène

On ajoute à un échantillon de 20 mg d'écorces de levure sèches, c'est-à-dire à une teneur en matières sèches d'au moins 90% en masse, 0,5ml de Na₂CO₃ 0,25M et
20 on maintient ce mélange à 95°C pendant 4 heures.

Le mélange est ensuite porté à un pH de 5,2 par addition de 0,3ml d'acide acétique 1M et de 1,2ml d'acétate de sodium 0,2M et en mélangeant les ingrédients. On ajoute de l'eau distillée jusqu'à un volume total de
25 2ml.

0,5 ml de la suspension ainsi obtenue sont incubés pendant 15 heures en présence d'un excès d'amyloglucosidase d'*Aspergillus niger*, telle que commercialisée par la société ROCHE sous le numéro Cat.
30 No. 102 857, à 55°C.

Après centrifugation, on dose le glucose libéré par dosage enzymatique.

Le dosage enzymatique de glucose est décrit notamment dans le manuel « Methods of Biochemical Analysis and Food
35 Analysis - using Single Reagents », publié par BOEHRINGER

MANNHEIM GmbH Biochemica, © 1989, pages 50 à 55, et est de préférence réalisé en utilisant le « Test-Combination D-Glucose/-Fructose », Cat. No. 139 106 de la filiale de la société ROCHE : BOEHRINGER MANNHEIM GmbH / R-BIOPHARM GmbH
5 à Darmstadt, Allemagne.

La quantité (en mg) de glucose ainsi dosée correspond à la quantité de glycogène présente dans l'échantillon exprimée en masse équivalente de glucose.

10 Méthode pour la mesure de la teneur totale en glucanes et mannanes

On soumet un échantillon de 20 mg d'écorces de levure sèches, c'est-à-dire à une teneur en matières sèches d'au moins 90% en masse, à une hydrolyse acide en le mélangeant
15 avec 20 ml de HCl 2N, et on maintient le mélange en tube à vis fermé pendant 4 heures à 103°C en étuve avec agitation toutes les 15mn.

Ensuite, on neutralise la solution acide ainsi obtenue et on dose par voie enzymatique la quantité de glucose et
20 respectivement de mannose dans la solution neutralisée.

Ce dosage enzymatique de glucose et mannose est également décrit aux pages 50 à 55 du manuel cité ci-dessus et est de préférence réalisé en utilisant le « Test-Combination » Cat. No. 139 106.

25 On fait la différence entre d'une part la quantité de glucose (exprimée en mg) dosée suivant cette méthode et la quantité de glucose (également exprimée en mg) dosée pour ces écorces de levure par la méthode pour la mesure de la teneur en glycogène ci-dessus.

30 Cette différence (en mg) entre les deux quantités de glucose dosées correspond à la quantité totale de glucanes présente dans l'échantillon, cette quantité étant exprimé en masse équivalente de glucose.

La quantité (en mg) de mannose dosée correspond à la
35 quantité totale de mannanes présente dans l'échantillon,

cette quantité étant exprimée en masse équivalente de mannose.

La présente invention concerne en premier lieu un agent pour le traitement de l'hyperglycémie constitué d'écorces de levure telles que définies ci-dessus, c'est-à-dire les écorces de levure suivant l'invention. Le traitement de l'hyperglycémie concerne principalement la réduction de la glycémie, c'est à dire du taux de glucose sanguin.

Cet agent suivant l'invention peut être utile dans plusieurs cas d'hyperglycémie, comme notamment les cas énumérés ci-après :

- (a) pour le traitement de l'hyperglycémie en cas de diabète de type 2 (le diabète de type 2 étant appelé ci-après « condition (a) ») ;
- (b) pour le traitement de l'hyperglycémie en cas de diabète de gestation ou grossesse (le diabète de gestation ou grossesse étant appelé ci-après « condition (b) ») ;
- (c) pour le traitement de l'hyperglycémie en cas de pré-diabète (le pré-diabète étant appelé ci-après « condition (c) ») ;
- (d) pour le traitement de l'hyperglycémie post-prandiale (l'état post-prandial étant appelé ci-après « condition (d) »).

La présente invention concerne également un agent pour la prévention de l'hyperglycémie, ledit agent étant constitué d'écorces de levure suivant l'invention. La prévention de l'hyperglycémie concerne principalement le maintien de la glycémie à des niveaux inférieurs à l'hyperglycémie.

Ledit agent peut, en particulier, être un agent pour la prévention de l'hyperglycémie en cas d'au moins une des conditions (a), (b), (c) ou (d) telles que définies ci-

dessus.

La présente invention concerne aussi un agent pour la stabilisation de la glycémie, ledit agent étant constitué d'écorces de levure suivant l'invention. La stabilisation
5 de la glycémie concerne principalement le maintien de la glycémie à des niveaux inférieurs à l'hyperglycémie et supérieurs à l'hypoglycémie.

Ledit agent peut, en particulier, être un agent pour la stabilisation de la glycémie en cas d'au moins une
10 des conditions (a), (b), (c) ou (d).

L'agent suivant l'invention, dans ses différentes formes de mise en œuvre, peut être administré sous différentes formes ou présentations, seul ou en combinaison avec d'autres ingrédients, comme, par exemple,
15 un ou plusieurs autres ingrédients thérapeutiquement actifs et/ou un ou plusieurs excipients.

Ainsi, la présente invention concerne une préparation pour le traitement de l'hyperglycémie qui comprend des écorces de levure suivant l'invention, telles que définies
20 ci-dessus. La dite préparation comprend en d'autres mots un agent suivant l'invention.

Ladite préparation suivant l'invention peut, en particulier, être une préparation pour le traitement de l'hyperglycémie en cas d'au moins une des condition (a),
25 (b), (c) ou (d).

La présente invention concerne également une préparation pour la prévention de l'hyperglycémie qui comprend des écorces de levure suivant l'invention.

Ladite préparation peut, en particulier, être une
30 préparation pour la prévention de l'hyperglycémie en cas d'au moins une des conditions (a), (b), (c) ou (d).

La présente invention concerne aussi une préparation pour la stabilisation de la glycémie qui comprend des écorces de levure suivant l'invention.

35 Ladite préparation peut, en particulier, être une

préparation pour la stabilisation de la glycémie en cas d'au moins une des conditions (a), (b), (c) ou (d).

La préparation suivant l'une quelconque des formes de réalisation ci-dessus est généralement une préparation
5 pour administration par voie orale.

La préparation peut notamment se présenter sous forme de comprimé, de capsule, de pilule, de poudre, de granulés ou de suspension.

La préparation suivant l'invention peut également
10 comprendre un ou plusieurs agents thérapeutiquement actifs, et notamment un ou plusieurs agents hypoglycémiants. La préparation peut ainsi comprendre une ou plusieurs vitamines, un ou plusieurs minéraux alimentaires, etc.

15 La préparation peut également comprendre un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

La préparation suivant l'invention peut en particulier se présenter sous forme d'une dose d'ingestion correspondant à une quantité de matières sèches d'écorces
20 de levure suivant l'invention inférieure à 10 g, de préférence de 1 à 8 g, encore de préférence de 1 à 7 g.

La présente invention concerne également l'utilisation dans la préparation d'une composition thérapeutique ou médicament des écorces de levure suivant l'invention, dont
25 différentes formes de réalisation sont définies ci-dessus.

L'invention concerne notamment l'utilisation de ces écorces de levure dans la production d'une des compositions suivant l'invention telle que définie ci-dessus.

30 La présente invention concerne ainsi l'utilisation d'écorces de levure suivant l'invention dans la préparation d'une composition thérapeutique pour le traitement de l'hyperglycémie.

Les écorces de levure suivant l'invention peuvent en
35 particulier être utilisées dans la préparation d'une

composition thérapeutique pour le traitement de l'hyperglycémie en cas d'au moins une des conditions (a), (b), (c) ou (d).

5 La présente invention concerne également l'utilisation d'écorces de levure suivant l'invention dans la préparation d'une composition thérapeutique pour la prévention de l'hyperglycémie.

10 Les écorces de levure suivant l'invention peuvent en particulier être utilisées dans la préparation d'une composition thérapeutique pour la prévention de l'hyperglycémie en cas d'au moins une des conditions (a), (b), (c) ou (d).

15 La présente invention concerne aussi l'utilisation d'écorces de levure suivant l'invention dans la préparation d'une composition thérapeutique pour la stabilisation de la glycémie.

20 Les écorces de levure suivant l'invention peuvent en particulier être utilisées dans la préparation d'une composition thérapeutique pour la stabilisation de la glycémie en cas d'au moins une des conditions (a), (b), (c) ou (d).

La composition pharmaceutique est en règle générale une composition pour administration par voie orale.

25 La composition pharmaceutique peut notamment se présenter sous forme de comprimé, de capsule, de pilule, de poudre, de granulés ou de suspension.

Les écorces de levure suivant l'invention peuvent notamment être utilisées dans la préparation d'une composition pharmaceutique comprenant également :

- 30
- un ou plusieurs agents thérapeutiquement actifs, et notamment un ou plusieurs agents hypoglycémiants, et/ou
 - une ou plusieurs vitamines, un ou plusieurs minéraux alimentaires, etc.

35 La composition pharmaceutique peut également comprendre un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement

acceptables.

Les écorces de levure suivant l'invention peuvent en particulier être utilisées pour la préparation d'une composition thérapeutique sous forme d'une dose
5 d'ingestion correspondant à une quantité de matières sèches d'écorces de levure suivant l'invention inférieure à 10 g, de préférence de 1 à 8 g, encore de préférence de 1 à 7 g.

La présente invention concerne en outre une méthode
10 pour le traitement de l'hyperglycémie chez un patient, comprenant l'administration au patient d'un agent suivant l'invention pour le traitement de l'hyperglycémie ou d'une préparation suivant l'invention pour le traitement de l'hyperglycémie.

15 La méthode pour le traitement de l'hyperglycémie peut en particulier être une méthode pour le traitement de l'hyperglycémie en cas d'au moins une des conditions (a), (b), (c) ou (d).

La présente invention concerne également l'utilisation
20 d'un agent ou d'une préparation suivant l'invention dans le traitement de l'hyperglycémie, dans la prévention de l'hyperglycémie ou dans la stabilisation de la glycémie d'un patient.

La présente invention concerne également une méthode
25 pour la prévention de l'hyperglycémie chez un patient, comprenant l'administration au patient d'un agent suivant l'invention pour la prévention de l'hyperglycémie ou d'une préparation suivant l'invention pour la prévention de l'hyperglycémie.

30 La méthode pour la prévention de l'hyperglycémie peut en particulier être une méthode pour la prévention de l'hyperglycémie en cas d'au moins une des conditions (a), (b), (c) ou (d).

La présente invention concerne aussi une méthode pour
35 la stabilisation de la glycémie chez un patient,

comprenant l'administration au patient d'un agent suivant l'invention pour la stabilisation de la glycémie ou d'une préparation suivant l'invention pour la stabilisation de la glycémie.

- 5 La méthode pour la stabilisation de la glycémie peut en particulier être une méthode pour la stabilisation de la glycémie en cas d'au moins une des conditions (a), (b), (c) ou (d).

10 L'invention concerne en particulier une telle méthode dans laquelle l'agent ou la préparation est administré(e) au patient par voie orale.

15 Les différentes méthodes suivant l'invention peuvent en particulier comprendre l'administration au patient de l'agent ou de la préparation en une dose journalière correspondant à 1 à 10 g, de préférence de 2 à 8 g, encore de préférence de 3 à 6 g d'écorces de levure suivant l'invention, ladite dose journalière pouvant être administrée en une seule dose ou à un seul moment d'administration, comme par exemple au petit-déjeuner, ou
20 encore en plusieurs doses partielles, c'est-à-dire de manière étalée dans la journée.

25 Les méthodes suivant l'invention peuvent également comprendre une étape de vérification de la glycémie du patient après l'administration de l'agent ou de la préparation.

30 Ces méthodes peuvent en particulier comprendre une étape de mesure de la glycémie du patient avant l'administration au patient de l'agent ou de la préparation, ainsi qu'une étape de vérification de la glycémie du patient après l'administration au patient de l'agent ou de la préparation.

Exemples

A. Méthode d'obtention d'écorces de levure suivant l'invention

Une crème aqueuse (c'est-à-dire une suspension de
5 cellules de levure dans l'eau) de *Sacharomyces cerevisiae*,
ayant une teneur en matières sèches entre 12 et 18% en
masse est soumise à une hydrolyse à l'aide des enzymes
endogènes desdites cellules de levure, éventuellement avec
ajout de protéases exogènes aux cellules de levure, telle
10 que par exemple la papaine. L'hydrolyse est effectuée à
50°C pendant 24 heures, de manière à solubiliser au moins
60% en masse des matières sèches des cellules de levure.

De manière pratique, en général, les autolyses ou
hydrolyses enzymatiques selon l'invention sont réalisées
15 entre 45°C et 55°C pendant 18 à 36 heures, sans l'emploi
d'aucun enzyme pouvant solubiliser les glucanes ou les
mannoprotéines.

On sépare la fraction solubilisée de la fraction
insoluble par plusieurs étapes successives de
20 centrifugation et de lavage avec de l'eau.

La fraction insoluble est séchée sur des tambours
chauffés jusqu'à une teneur en matières sèches de 95% en
masse. Les agglomérats formés sont enlevés par tamisage.

Les écorces de levure ainsi obtenues présentent :

- 25 • une teneur en matières sèches de 95% en masse,
- une teneur en protéines Nx6,25 de 20,2% en masse sur
matières sèches
- une teneur totale en glucanes et mannanes de 43% sur
matières sèches
- 30 • une teneur en glycogène de 8% en masse sur matières
sèches.

B. Prévention et traitement de l'hyperglycémie au moyen d'une préparation suivant l'invention

35 Une patiente invalide de 82 ans était

diagnostiquée comme souffrante de diabète de type 2.

Ne pouvant pas participer à des exercices physiques exigeants, le traitement initial était limité à un régime à basse teneur en matières grasses et sucres digestibles.

L'effet réalisé grâce à ce régime était limité. On observait en particulier que la glycémie de la patiente restait à une teneur en glucose sanguine de 10,0 à 12,0 mmol/litre, sachant qu'une teneur en glucose sanguine entre 4,0 et 7,0 mmol/litre, de préférence entre 4,2 et 6,0 mmol/litre, était recherchée.

Par la suite, le régime susmentionné a été complémenté par l'ajout de 3 à 4 g d'écorces de levure telles que décrites sous le point A ci-dessus, aux céréales du petit déjeuner.

12 Heures après la première ingestion desdites écorces de levure, la glycémie de la patiente était descendue à 6 mmol de glucose sanguin /litre.

En continuant l'ingestion de 3 à 4 g d'écorces de levure par jour lors du petit déjeuner, la glycémie de la patiente a été maintenue pendant au moins 4 mois entre 4,5 et 6 mmol de glucose sanguin /litre.

Aucune hyperglycémie post-prandiale ne s'est produite pendant ces 4 mois, même après des infractions au régime alimentaire prescrit, comme la consommation de chocolat.

Aucun effet secondaire négatif n'a été observé.

REVENDEICATIONS

1. Agent pour le traitement de l'hyperglycémie, l'agent étant constitué d'écorces de levure du genre *Saccharomyces cerevisiae*, lesdites écorces de levure ayant :

- une teneur totale de glucanes et mannanes d'au moins 34,0% en masse sur matières sèches, de préférence d'au moins 40,0% en masse sur matières sèches et encore de préférence d'au moins 45,0% en masse sur matières sèches, et
- une teneur en glycogène inférieure à 10,0% en masse sur matières sèches, de préférence inférieure à 8,0% en masse sur matières sèches, encore de préférence inférieure à 5,0% en masse sur matières sèches, et plus de préférence encore inférieure à 3,0% en masse sur matières sèches.

2. Agent suivant la revendication 1, dans lequel les écorces de levure ont une teneur totale en glucanes et mannanes inférieure ou égale à 70% en masse sur matières sèches.

3. Agent suivant l'une quelconque des revendications 1 et 2, dans lequel les écorces de levure ont une teneur totale en glucanes et mannanes de 55% à 70% en masse sur matières sèches, de préférence de 60% à 70% en masse, et encore de préférence de 60% à 65% en masse sur matières sèches.

4. Agent suivant l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel les écorces de levure ont une teneur en glycogène inférieure à 1,0% en masse sur matières sèches, de préférence inférieure à 0,1% en masse

sur matières sèches.

5. Agent suivant l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel les écorces de levure présentent
5 une teneur en matières sèches supérieure ou égale à 90%, de préférence supérieure ou égale à 94% et encore de préférence supérieure ou égale à 96 % en masse.

6. Agent pour la prévention de l'hyperglycémie, l'agent
10 étant constitué d'écorces de levure telles que définies dans l'une quelconque des revendications précédentes.

7. Agent suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'hyperglycémie est une
15 hyperglycémie en cas de diabète de type 2.

8. Agent pour la stabilisation de la glycémie, l'agent étant constitué d'écorces de levure telles que définies
dans l'une quelconque des revendications 1 à 5.

20

9. Agent suivant la revendication 8 pour la stabilisation de la glycémie en cas de diabète de type 2.

10. Préparation pour le traitement de l'hyperglycémie, préparation comprenant des écorces de levure telles que
25 définies dans l'une quelconque des revendications 1 à 5.

11. Préparation pour la prévention de l'hyperglycémie, préparation comprenant des écorces de levure telles que
30 définies dans l'une quelconque des revendications 1 à 5.

12. Préparation suivant l'une quelconque des

revendications 10 et 11, caractérisée en ce que l'hyperglycémie est une hyperglycémie en cas de diabète de type 2.

5 13. Préparation pour la stabilisation de la glycémie, préparation comprenant des écorces de levure telles que définies dans l'une quelconque des revendications 1 à 5.

10 14. Préparation suivant la revendication 13 pour la stabilisation de la glycémie en cas de diabète de type 2.

15 15. Utilisation d'écorces de levure telles que définies dans l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans la préparation d'une composition thérapeutique pour le traitement de l'hyperglycémie.

20 16. Utilisation d'écorces de levure telles que définies dans l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans la préparation d'une composition thérapeutique pour la prévention de l'hyperglycémie.

25 17. Utilisation suivant l'une quelconque des revendications 15 et 16, caractérisée en ce que l'hyperglycémie est une hyperglycémie en cas de diabète de type 2.

30 18. Utilisation d'écorces de levure telles que définies dans l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans la préparation d'une composition thérapeutique pour la stabilisation de la glycémie.

19. Utilisation suivant la revendication 18 pour la

préparation d'une composition thérapeutique pour la
stabilisation de la glycémie en cas de diabète de type 2.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
 /EP2004/008933

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K35/72 A61K31/716 A61K31/736 A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | FR 2 825 004 A (BIO SPRINGER) 29 November 2002 (2002-11-29) page 6, lines 17-31 ----- | 1,2,4-14 |
| A | EP 1 094 117 A (LESAFFRE & CIE) 25 April 2001 (2001-04-25) page 3, paragraph 14-17 ----- | 1-14 |
| A | DE 198 35 767 A (KULICKE WERNER MICHAEL) 17 February 2000 (2000-02-17) figures; examples ----- | 1-14 |
| A | DE 44 13 023 A (HOECHST AG) 19 October 1995 (1995-10-19) claims ----- | 15-19 |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 November 2004

Date of mailing of the international search report

17/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Deck, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/008933

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| FR 2825004 | A | 29-11-2002 | FR 2825004 A1 | 29-11-2002 |
| | | | EP 1389052 A1 | 18-02-2004 |
| | | | WO 02094038 A1 | 28-11-2002 |
| | | | US 2004151738 A1 | 05-08-2004 |
| <hr/> | | | | |
| EP 1094117 | A | 25-04-2001 | FR 2800076 A1 | 27-04-2001 |
| | | | EP 1094117 A1 | 25-04-2001 |
| <hr/> | | | | |
| DE 19835767 | A | 17-02-2000 | DE 19835767 A1 | 17-02-2000 |
| | | | AU 5510699 A | 28-02-2000 |
| | | | WO 0008201 A1 | 17-02-2000 |
| <hr/> | | | | |
| DE 4413023 | A | 19-10-1995 | DE 4413023 A1 | 19-10-1995 |
| <hr/> | | | | |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/EP2004/008933

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K35/72 A61K31/716 A61K31/736 A61P3/10

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|--|-------------------------------|
| X | FR 2 825 004 A (BIO SPRINGER) 29 novembre 2002 (2002-11-29) page 6, ligne 17-31 | 1,2,4-14 |
| A | EP 1 094 117 A (LESAFFRE & CIE) 25 avril 2001 (2001-04-25) page 3, alinéa 14-17 | 1-14 |
| A | DE 198 35 767 A (KULICKE WERNER MICHAEL) 17 février 2000 (2000-02-17) figures; exemples | 1-14 |
| A | DE 44 13 023 A (HOECHST AG) 19 octobre 1995 (1995-10-19) revendications | 15-19 |



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 novembre 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

17/11/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Deck, A

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/EP2004/008933

| Document brevet cité au rapport de recherche | | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|---|------------------------|---|------------------------|
| FR 2825004 | A | 29-11-2002 | FR 2825004 A1 | 29-11-2002 |
| | | | EP 1389052 A1 | 18-02-2004 |
| | | | WO 02094038 A1 | 28-11-2002 |
| | | | US 2004151738 A1 | 05-08-2004 |
| EP 1094117 | A | 25-04-2001 | FR 2800076 A1 | 27-04-2001 |
| | | | EP 1094117 A1 | 25-04-2001 |
| DE 19835767 | A | 17-02-2000 | DE 19835767 A1 | 17-02-2000 |
| | | | AU 5510699 A | 28-02-2000 |
| | | | WO 0008201 A1 | 17-02-2000 |
| DE 4413023 | A | 19-10-1995 | DE 4413023 A1 | 19-10-1995 |